

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 903

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Francis, Maurice VILLET

Né le 8 Novembre 1930, à REIMS (Marne)

présentée et soutenue publiquement le

ESSAI SUR LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI°

1958



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Francis, Maurice VILLET

né le 8 novembre 1930 à Reims (Marne)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le



--:-

ESSAI SUR LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

--:-:-

Président : Monsieur A. LEMAIRE (Professeur)

--:-*

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	(Hôtel-Dieu) MENEGAUX
	(Salpêtrière) MOULONGUET
	(Cochin) QUENU
	(Beaujon) SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop. }	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET
Clinique des Maladies mentales et } de l'encéphale }	DELAY

MM.

Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	{ BARIETY
Cliniques Médicales	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique Médicale Propédeutique	{ PASTEUR VALLERY-
	{ RADOT
	{ LANTUEJOUL
Cliniques Obstétricales	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique Ière Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd.Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path.expérimentale et comparée	LENEGRE
Path.Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut.générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N..
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie Médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU CHRISTOL NEVOT BOURLIERE ETTORI POLONOVSKI J.	Pat.chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB OLIVIER (Cl.) POILLEUX THOMERET VERNE (J.M.) MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISSAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAT WOLFROMM POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI JOSEPH Melle LEVY BARGETON DEJOURS PARROT DJOURNO GOUGEROT KREIS BARUK PICHOT
Ana.Path.		Pat.expéri- ment.	
Bactério- logie			
Biol.Méd.			
Chimie Méd.			
Dermato-syph.	DUPERRAT		
Embryologie	TUCHMANN		
Histologie	(COUJARD N.		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	(BOYER DEPARIS		
Mal.infect.	BASTIN		
Médecine)	(DEROBERTE	Path.Méd.	
légale et	(GAULTIER		
du Trav.)	(HADENGUE		
Neurochir.	DAVID		
Neurologie	LHERMITTE (GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Obstétrique			
Ophtal- mologie)	(BREGEAT DESVIGNES		
Orthopédie	JUDET		
Oto-rhino- laryngol.)	(AUBRY MADURO		
Parasito.	BRUMPT		
Parasito col.	CHABAUD (ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX		
Path.chir.			

MM.
 Psych.infant.N...
 Rhumatologie...DELBARRE
 Stomato.....{CHAPUT Mme
 {CERNEA

MM.
 Urologie.....KUSS
 Thérapeut.....CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.
 {AMELINE
 {HUGUIER
 Clin.Chir.....{LEGER
 {PADOVANI
 {ROUX
 Clinique) { ECALLE
 obstét.) { MAYER
 Clin.opht. OFFRET

MM.
 Urologie.....N...
 {DREYFUS
 Clinique M. {HAGUENAU
 {KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté.....M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint.....Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef.....Dr HAHN
 Conservateur.....Melle GOICHON
 {Melles DUMATTRE
 Bibliothécaires.....{LE NOIR
 {LAURENT
 {QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs et
 qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A mes Parents



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Professeur de Thérapeutique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Hommages respectueux.

A mon Jury de Thèse

ESSAI SUR LA CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

- :-

"Depuis une dizaine d'années, une véritable révolution s'est produite dans le traitement des cancers. Nous nous sommes mis à traiter les cancers par des médicaments". (J. BERNARD)

- I -

INTRODUCTION

-:-

Mieux connu, donc plus régulièrement diagnostiqué, mais aussi certainement en net accroissement numérique, le cancer prend des proportions alarmantes, au point que parmi les décès de causes connues, un sur six est dû à cette redoutable affection.

On comprend donc que tous les efforts soient actuellement centrés sur une meilleure connaissance des facteurs susceptibles d'expliquer la prolifération néoplasique, et sur les moyens d'y remédier, ou mieux encore, de l'éviter.

Le seul traitement efficace est et reste la destruction de la tumeur maligne, que ce soit par son excision chirurgicale, par son irradiation, et plus récemment, par l'administration de cytolytiques ou de cytostatiques. C'est dans cette dernière voie que la chimiothérapie du cancer s'est maintenant engagée, avec des espoirs certains, qu'il ne faut ni grossir exagérément, ni non plus minimiser.

La chimiothérapie du cancer s'adresse soit aux antimitotiques, soit aux antimétabolites.

Elle est partie de la constatation, il y a 25 ans déjà, du rôle anti-infectieux des sulfamides, ce qui a permis de mettre en évidence les propriétés tuberculostatiques des thiosémicarbazones, puis a abouti à la constatation des propriétés bactériostatiques et enfin cytostatiques de certains dérivés quinoniques.

L'expérimentation a donc été des sulfamides, avec DOMAGK et les corps du groupe éthylène-imine-quinone, aux thiosemicarbazones et aux dérivés quinoniques. Les sulfamides se sont montrés actifs sur des germes Gram positif et négatif, et l'on a recherché leur action inhibitrice sur le développement des mycobactéries, du bacille tuberculeux en particulier. Efficaces *in vitro*, les dérivés sulfathiazol et sulfathiodiazol échouèrent en clinique. L'activité tuberculostatique fut alors recherchée dans d'autres composés organiques de synthèse possédant du soufre dans leur molécule, thiourée et ses dérivés puis thiosemicarbazones d'aldéhydes aromatiques furent alors étudiés ; on arriva à la conclusion que l'activité tuberculostatique ne dépendait ni des noyaux thiazol et thiodiazol, ni des groupes sulfone ou sulfonamide, mais d'une disposition non cyclique en chaîne libre des atomes d'azote et de soufre. De nombreuses recherches furent donc entreprises dans la série de la thiosémicarbazone de la quinone ; alors que jusqu'en 1954, on ne connaissait aucune quinone utilisable en thérapeutique, on put préparer à partir de cette date de nouveaux corps, tel en particulier la quinone-guanylhydrazone thiosémicarbazone (Iversal) qui possède des propriétés bactéricides très accusées. Mais en même temps que ces corps inhibent la prolifération bactérienne, ils suspendent ou ralentissent la croissance des cellules

cancéreuses. Déjà en 1942-1945, LEHMANN avait constaté que des dérivés de la quinone étaient capables d'inhiber les mitoses dans les oeufs de Tubifex, MEIER fit la même constatation pour les fibroblastes, puis BADGER pour les tumeurs expérimentales de la souris. Divers dérivés quinoniques furent alors synthétisés, et DOMAGK put établir que certaines de ces nouvelles substances pouvaient exercer des effets cytolytiques sur les tumeurs malignes : composés de la quinone d'une part, mais aussi composés de l'éthylène-imine d'autre part (TEM ou triéthylène mélamine, TEPA ou amide de l'acide tri-éthylène-phosphorique).

Mais ces dérivés n'étaient pas très bien tolérés, et les recherches furent poursuivies, aboutissant à la synthèse de la 2-bis-éthylène-imino-benzoquinone-1,4, et à son dérivé dit E 39, le mieux expérimenté au laboratoire et en clinique, actuellement, parmi les cytostatiques.

Les investigations biochimiques ne se sont d'ailleurs pas arrêtées là, et elles se poursuivent, présentant de nouveaux cytostatiques, en particulier des corps aux effets antimitotiques, A 139 et DG 428, pour ne citer que deux produits récents qui apparaissent comme très intéressants.

Antimitotiques, mais aussi antimétabolites, antifoliques, antipurines, telles sont les grandes catégories de substances actuellement essayées dans le traitement et du cancer expérimental de l'animal, et du cancer spontané de l'homme. Nous verrons plus loin les divers groupes chimiques représentant l'ensemble de la chimiothérapie du cancer.

La chimiothérapie antitumorale tend surtout à modifier le métabolisme particulier de la cellule cancéreuse, et à en inhiber les mitoses, donc la reproduction. Mais entre le taux d'activité des substances utilisées et le taux de nocivité, la marge reste faible, et c'est pourquoi encore on a récemment cherché à introduire dans l'organisme des corps susceptibles d'y être rendus actifs, et cela plus particulièrement au niveau même de la tumeur et de ses métastases, ce qui en augmente la tolérance. L'adjonction d'hormones aux cytolytiques paraît réaliser ce mécanisme.

Nous nous proposons donc ici, dans un but essentiellement pratique, d'exposer les notions actuelles de la chimiothérapie anticancéreuse. Il y aurait, sur le mécanisme d'action de ces nouvelles substances, et sur la physiopathologie de la cellule néoplasique, de très nombreuses recherches à rappeler ; mais ce n'est pas là notre but, et d'ailleurs ces travaux sont le fait de savants spécialisés, et dépasseraient nos faibles moyens.

C'est donc sous l'angle pratique que nous envisagerons tout d'abord les aspects chimiques des substances étudiées dans le traitement cytostatique du cancer ; ensuite, le mode d'action de ces substances sur le métabolisme de la cellule néoplasique, sur les défenses naturelles de l'organisme également.

Nous exposerons ensuite les données expérimentales obtenues par les essais réalisés avec ces cytolytiques anticancéreux chez l'animal porteur de tumeur maligne provoquée.

Nous nous attacherons enfin et surtout à

étudier de près les essais réalisés en clinique avec les différentes substances cytolytiques anticancéreuses appartenant aux divers groupes chimiques cités plus haut. Nous verrons que les résultats sont variables, d'un sujet à l'autre, d'un observateur à l'autre également. Une indication particulièrement intéressante nous a paru être la prophylaxie des métastases, certaines substances pouvant être envisagées comme d'application systématique, préventive, lors d'une exérèse de tumeur, comme on le fait actuellement, contre l'infection, avec les antibiotiques. Peut-être arrivera-t-on ainsi assez prochainement à éviter la récurrence in situ et la métastatisation des tumeurs malignes opérées précocement. Ce serait déjà là une acquisition thérapeutique de haute valeur.

Si l'on ne peut encore parler de succès, il ne faut pas davantage parler d'échec ; la chimiothérapie anticancéreuse est en pleine évolution, en plein essor, et semble comporter de réelles promesses. Mais il faut poursuivre et multiplier les recherches dans tous les domaines, chimique, biologique, expérimental, histologique, chirurgical, clinique et pharmacologique.

ETUDE CHIMIQUE

--:-

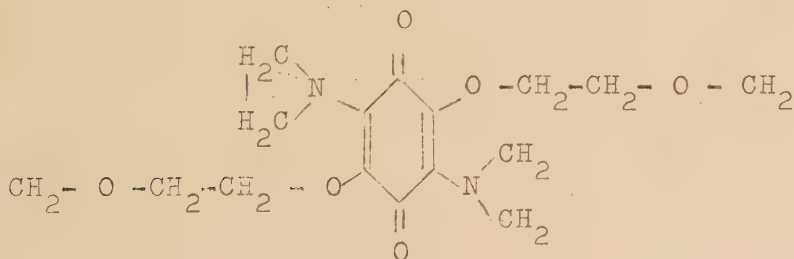
Les corps synthétisés à partir des sulfamides et des thiosemicarbazones, les dérivés quinoniques, possèdent à des degrés divers des propriétés susceptibles de les utiliser comme antimitotiques, comme "cytostatiques" et comme "cytolytiques". Mais on sait qu'en chimiothérapie, il faut qu'à une activité thérapeutique satisfaisante corresponde une faible toxicité, avec, entre les deux, une marge suffisante. Tous les corps susceptibles d'avoir un effet anticancéreux intéressant ne sont évidemment pas tolérables au même titre.

E 39, A 139, DG 428, actinomycines C et D, R 261, Azan 313, TEM 371 sont actuellement les principales préparations chimiothérapeutiques suffisamment expérimentées, certaines également en clinique humaine, pour mériter l'attention.

Il se produit d'ailleurs ici le même phénomène que dans les autres branches de la thérapeutique, à savoir qu'une préparation paraît intéressante, est largement expérimentée, jusqu'à ce que ses inconvénients, toxicité, mauvaise tolérance locale, entraînent des modifications de sa formule, et fassent synthétiser un autre produit qui, à son tour, occupe un temps le devant de la scène. C'est cette succession d'étapes et de progrès, d'abandons aussi, qui aboutit généralement à une solution de plus en plus

satisfaisante du problème thérapeutique posé.

E 39 : dans la série des antimitotiques, à laquelle appartenaient l'arsenic, le benzol, l'uréthane, les moutardes azotées, et son dérivé chloraminophène, il faut citer comme nouveau venu un ester sulfonique, misulban, la triéthylène mélamine, et un dérivé voisin qui a fait beaucoup de bruit, le E 39 ; la triéthylène mélamine paraissait surtout active par son noyau éthylène-imine ; à cette éthylènimine on accrocha une quinone. De nombreuses recherches ont été faites avec cette éthylène-imine quinone, injectable, à la dose quotidienne moyenne intra-veineuse de 10 mg, encore active à 5 mg, encore tolérée à 15-20 mg. On injecte l'E 39 en séries de 300-400 mg. Le produit se comporte comme un vrai antimitotique chez l'animal. L'inconvénient en est son peu de solubilité, d'où une irritation veineuse provoquant des thromboses. C'est pourquoi l'E 39 perd actuellement du terrain, au profit du A 139 qui est un 2,5 bis-méthoxy-éthoxy,3,6 bis-éthylène-iminobenzoquinone-(1,4) :



Son point de fusion est de 79° - $80,5^{\circ}$, alors que pour le E 39 il est de 102 - 103° . Le A 139 est soluble dans l'eau et le sérum physiologique, la dose totale pour une cure est de 500-600 mg. Les résultats expérimentaux, les indications, les effets secondaires sont sensiblement les mêmes que pour le E 39. Son seul avantage sur lui est sa beaucoup plus faible nocivité pour l'endoveine.

Le DG 428 semble avoir encore fait avancer la chimiothérapie antimitotique ; c'est une substance cristallisée blanche, à point de fusion 224° , faiblement soluble dans l'eau. Ce corps est dérivé d'une base purique, la thiamine, et il est apparenté à celle-ci. Les solutions aqueuses sont stables, claires, à $\text{pH} = 3$ (additionnées d'acide chlorhydrique). Le produit est utilisé sous forme de comprimés dosés à 20 mg. D'action métabolique comparable à celle de l'éthylène-imine, il est beaucoup moins toxique qu'elle. Aucune anomalie de la formule sanguine n'a été notée après des doses élevées répétées pendant douze jours chez l'animal, ou une dose unique de 1 ou 2 g/kg par voie buccale.

L'effet cytostatique du DG 428 sur les cellules tumorales isolées est très net, même à des dilutions in vitro de 1 p. 100.000 et même 1 p. 1.000.000. On constate un arrêt de la croissance tumorale, et même parfois une régression. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de son action chez l'homme. On a récemment conseillé d'alterner A 139 et DG 428.

La série de la colchicine, la première en date sans doute (DUSTIN 1934) a donné lieu à de nouveaux dérivés tels que la désacétylméthyl-colchicine, et les dérivés soufrés,

que l'on continue à expérimenter.

Les actinomycines C et D exercent un effet chimiothérapique direct sur la cellule néoplasique. Cytostatiques, elles sont également bactériostatiques. Les deux actinomycines donnent des résultats analogues. On ne les utilise qu'à dose très faible, comme tous les cytostatiques, aussi leur dilution considérable dans les humeurs ne permet l'acheminement que d'une très faible dose du produit jusqu'au processus tumoral. Par ailleurs, les actinomycines ne sont pas parfaitement tolérées, car elles sont irritantes pour les muqueuses digestives et entraînent des effets secondaires de stomatite, anorexie, nausées, diarrhée, parfois des alopecies transitoires, et des accidents sanguins - cependant les actinomycines sont moins toxiques que les autres cytostatiques, moutardes azotées en particulier.

Nous avons parlé plus haut de la colchicine. Un dérivé, la N-désacéthylthio-colchicine, ou R 261, a été récemment expérimenté avec beaucoup d'intérêt. La colchicine est un poison actif de la caryokinèse, qui arrête les mitoses cellulaires au stade de la métaphase, mais qui est beaucoup trop toxique pour être utilisé tel quel. Le dérivé soufré que représente la N-désacétyl-thiocolchicine (VELLUZ et MULLER) possède une plus grande activité antimittotique et une plus faible toxicité. C'est une poudre blanche insoluble dans l'eau, soluble dans les acides dilués, et qui correspond à la formule :



Elle est connue sous le nom de R 261.

Un soluté injectable contient 20 mg de substance active pour 5 cm³, une pommade a été préparée, à 2,5 pour 1.000. Le R 261 exerce une action médullotoxique entraînant l'apparition de leucopénie et agranulocytose ; l'injection du produit peut déclencher des douleurs paroxystiques au niveau de la tumeur et de ses métastases qui sont ainsi parfois révélées. Ces douleurs focales nécessitent des précautions particulières lors de l'injection initiale du produit, qui devra se faire d'abord à dose faible, puis progressive. Il s'agit là d'un phénomène focal des plus intéressants.

Effet antimitotique, mais aussi effet antimétabolique, réalisé par certains chimiothérapiques qui sont les antifoliques et les antipurines. Les antimétabolites utilisés dans le traitement du cancer sont à la fois des antagonistes et des analogues des enzymes, ou même parfois des constituants normaux de la cellule. Car la cellule vivante, normale ou néoplasique, réclame pour son développement la purine. A la place de la purine naturelle, on "trompe la cellule" et on lui donne une purine truquée, faussée, la 6-mercaptapurine par exemple. Naïvement, la cellule la prend, essaie de se construire avec elle et meurt parce que ce matériel est inutilisable (J. BERNARD). Cette idée ingénieuse a permis de découvrir successivement les antifoliques et les antipurines, actuellement c'est surtout la 8-azaguanidine, sodium 5-amino-7-hydroxy-triazolopyrimidine, ou Azan qui est expérimenté. L'azan a été découvert par KIDDER en 1948, corps, disait cet auteur, capable d'inhiber la croissance de certaines cellules cancéreuses en agissant sur le métabolisme des purines. Sa

toxicité générale est faible et il se montre capable d'enrayer le développement de certaines tumeurs expérimentales et leucémies animales. Le pH du produit est très élevé.

Les auteurs américains paraissent très satisfaits des essais réalisés avec la 2,4,6-triéthylémino-S-triazine, ou triéthylène-mélatrine T.E.M. alors que RAVINA et PESTEL constatent une très forte toxicité de la triaméline sur les leucocytes dont le taux baisse dangereusement.

° °

Les chimiothérapiques anticancéreux se montrent donc de natures chimiques fort diverses ; les uns agissent sur le métabolisme cellulaire, les autres entravent les mitoses et la reproduction cellulaire. D'autres enfin doivent surtout leur valeur à une exaltation des défenses organiques naturelles. Il nous faut donc envisager ces différents mécanismes d'action qui expliquent les indications et les résultats de la chimiothérapie dans le traitement du cancer.

- III -

MODE D'ACTION

--:-

Deux ordres de faits doivent être envisagés avant de passer à l'étude du mécanisme d'action des chimiothérapiques anticancéreux, cytolytiques et cytostatiques, anti-métaboliques :

- tout d'abord , la défense naturelle de l'organisme vivant contre le cancer ;
- ensuite, les perturbations métaboliques présentes au sein de la cellule néoplasique, autrement dit les différences entre celle-ci et la cellule normale.

On comprendra alors à quel niveau du métabolisme cellulaire les médicaments peuvent intervenir.

°°°

Des expériences sur l'animal et aussi chez des sujets volontaires permettent de penser actuellement que les organismes normaux possèdent vis-à-vis du processus néoplasique inoculé expérimentalement des moyens de défense dont sont dépourvus les sujets porteurs de tumeurs malignes spontanées. Il est exceptionnel de voir les éléments d'une tumeur maligne humaine implantés d'une manière ou d'une autre dans un organisme humain sain, survivre et se développer. Or, ce développement est possible chez un cancéreux arrivé à la période

terminale de la maladie cancéreuse dont la lésion locale n'est qu'un des éléments.

Des expériences pratiquées aux Etats-Unis chez des volontaires ont permis de constater que les cellules cancéreuses appartenant à des types histologiques identiques ou différents, sont plus rapidement détruites dans l'organisme humain lorsqu'elles y sont injectées pour la deuxième fois, que lors de la première introduction. On a cependant observé que cette destruction était moins accélérée lorsque la deuxième injection est faite avec un type histologique différent de celui de la première introduction. Mais, fait plus important encore, les cellules cancéreuses ne sont pas détruites lorsqu'elles sont injectées à un malade déjà atteint de cancer.

Autrement dit, tout se passe comme si, chez les sujets normaux, il existait un mécanisme organique de défense, mécanisme qui manque chez les sujets cancéreux. Ce mécanisme rappelle de très près les phénomènes d'immunité spécifique observés avec les germes pathogènes, puisqu'ils se manifestent surtout lors d'une seconde implantation de cellules cancéreuses du même type.

Les cancéreux paraissent donc dépourvus de moyens de défense contre les éléments cellulaires néoplasiques qui leur sont injectés. Cependant ces malades possèdent des lymphocytes circulants numériquement et morphologiquement normaux ; de même ils ne sont pas dépourvus des possibilités normales d'immunisation contre les irritations extérieures, ni contre les infections bactériennes. Ils demeurent aptes à élaborer les anticorps contre les virus.

Il fallait donc rechercher la lacune, la carence, qui permettaient le seul développement des cellules néoplasiques. Parmi les facteurs associés à l'immunité, le seul qui apparut déficient a été la properdine. Or il existe, chez les sujets normaux comme chez les cancéreux, un parallélisme étroit entre les taux de properdine de l'organisme et la capacité de celui-ci à éliminer les implants de cellules néoplasiques. Qu'est-ce donc que la properdine ? C'est un corps chimique présent dans le sang, qui assure une immunité innée. On n'a pas encore pu établir avec certitude la responsabilité de la properdine dans la destruction des implants néoplasiques, mais cette responsabilité paraît plausible (SOUTHAM, MOORE et RHOADS) et digne d'être étudiée.

Dans le sang et les tissus de l'animal inoculé avec des fragments de cancer humain, on trouve (W. TOOLAN) des substances capables de détruire les cellules cancéreuses. Le sang, les tissus de rats ayant reçu, une semaine auparavant, une injection de cellules provenant d'un cancer humain, se montrent in vitro capables d'inhiber la croissance d'un tissu cancéreux d'origine humaine récemment prélevé. Le traitement préalable de l'animal par la cortisone, par des applications de rayons X, s'oppose également au développement de cellules cancéreuses exogènes. Si l'animal n'a pas été inoculé au préalable par des cellules cancéreuses, mais a été soumis à la corticothérapie ou aux irradiations, les cellules cancéreuses inoculées par la suite se développent.

On arrive alors à concevoir que les cellules cancéreuses injectées au préalable sécrètent et suscitent des poisons qui détruisent le cancer. Ces agents destructeurs,

encore mal connus, sont trouvés dans le sang, le tissu splénique, les ganglions lymphatiques et le thymus des animaux injectés. On admet donc chaque jour davantage que les défenses naturelles de l'organisme dépendent en grande partie des cellules lymphoïdes. Ces substances anticancéreuses seraient décelables en plus grande quantité et de façon plus durable dans le système lymphatique que dans le sang (TOOLAN).

Les antimitotiques agissent sur la prolifération tumorale, mais aussi, semble-t-il, sur les taux de properdine. En réalité, ils agiraient non pas directement sur les cellules cancéreuses, mais en déclenchant une réaction d'immunité contre des éléments pathogènes étrangers introduits dans l'organisme, car le traitement n'agit qu'après un certain temps, n'exerce aucune action sur les cultures de cellules cancéreuses in vitro, et enfin paraît plus actif à faible dose qu'à forte dose. Ce qui paraît vrai pour le zymosan, un antimitotique entre beaucoup, l'est-il pour tous les chimiothérapiques anticancéreux, rien ne le prouve encore.

On peut simplement dire actuellement que l'organisme sain détruit les cellules cancéreuses vivantes qui y sont introduites, et cela plus rapidement encore à la seconde injection de cellules néoplasiques qu'à la première. Ces mêmes cellules néoplasiques, par contre, continuent à proliférer lorsqu'elles sont injectées à un malade porteur de cancer. Entre la capacité à éliminer les implantations de cellules cancéreuses et les taux de properdine de l'organisme, il semble exister un parallélisme étroit.

A ces notions relatives aux propriétés de l'organisme en général, il faut ajouter certains caractères constatés au niveau de la cellule cancéreuse elle-même, en particulier en ce qui concerne son métabolisme. PESTEL a effectué avec le E 39 Bayer une série d'expériences cliniques en introduisant le produit dans la veine, et en comparant chez 72 malades ainsi traités les tests d'évolutivité, la vitesse de sédimentation, le taux des albumines sanguines et leur répartition. PESTEL a constaté l'apparition d'une leucopénie à 3. ou 4.000 pour un taux initial de 6 à 7.000 leucocytes. Localement, il a constaté l'apparition non pas de nécrose au niveau de la tumeur, mais d'une prolifération de tissu fibreux.

Mais ce sont surtout des perturbations du métabolisme de la cellule néoplasique qui sont observées ; on sait que dans la cellule cancéreuse, disparaît l'équilibre entre respiration et glycolyse, la cellule devenant incapable de mener à son terme l'oxydation des glucides. On est alors arrivé à admettre qu'entre le tissu sain et le tissu néoplasique, il existait des différences dans la répartition des enzymes, et qu'en particulier il y avait parallélisme entre l'abaissement du taux des enzymes activant l'oxygène, et le développement du processus tumoral (RAVINA et PESTEL). Avec l'E 39, JUHLING a étudié les effets des antimétabolites sur la respiration et la glycolyse des cellules néoplasiques, des cellules normales, des levures. Or l'E 39 inhibe la respiration et la glycolyse des différents types cellulaires, si toutefois il est employé à des concentrations élevées, réalisables seulement par les injections in situ, intratumorales. Cependant, le mode d'action des cytostatiques n'est pas entièrement inclus dans cette

inhibition de la respiration et de la glycolyse, puisque les quinones non cytostatiques ont les mêmes effets, et inversement qu'un autre cytostatique, la triéthylène mélamine, n'agit que très faiblement sur la respiration et la glycolyse cellulaires.

In vitro, la glycolyse a paru dépendre de la teneur en glucose du milieu de culture, in vivo il est probable que l'E 39 n'agit pas sur le métabolisme énergétique des cellules ascitiques du cancer d'Erlich (REMMELE). Pour PUTTER, l'E 39 inhibe in vitro surtout la glycolyse aérobie, la triéthylène mélamine et la triéthylène thiophosphoramide inhiberaient surtout la respiration. Les troubles de la glycolyse, exercés par l'E 39, proviendraient de l'inhibition de la triosephosphate-déshydrase, par blocage des groupes SH (HOLZER, GERLICH). Toute l'action des cytostatiques ne saurait donc se résumer à une influence sur le métabolisme énergétique des cellules néoplasiques.

On a également pensé faire intervenir la glutamine, que l'on trouve dans les cellules cancéreuses traitées par E 39, mais non dans les cellules non soumises à la chimiothérapie. Une tumeur, de développement rapide, pourrait utiliser sa réserve cellulaire en glutamine plus vite que ne le ferait un tissu normal. Mais il faudrait mieux pénétrer le métabolisme protidique de la cellule néoplasique ; il est possible qu'il s'y produise des troubles du métabolisme des nucléoprotéines à l'origine des perturbations mitotiques.

Un fait semble déjà apparaître, qui ne simplifie pas le problème : tous les cytostatiques ne semblent pas agir ni de la même façon, ni au même niveau de l'élément

cellulaire, ni même au même moment de la succession des faits de métabolisme et de croissance cellulaires. Les propriétés des diverses substances utilisables en chimiothérapie anticancéreuse apparaissent très diverses lorsqu'on les étudie sur les phénomènes de mutation chez la mouche du vinaigre. Et l'on sait déjà qu'alors que l'actinomycine C est dépourvue de toute activité mutagène, par contre la 2,5 bis-éthylène-imino-benzoquinone-1,4 assure un taux de mutation très élevé.

WAKSMAN a insisté sur le fait que les micro-organismes, bactéries, champignons inférieurs, actinomycètes, sont capables de produire des substances chimiques inhibant la croissance de tumeurs spontanées ou transplantées ; mais si des effets thérapeutiques remarquables ont été obtenus, il ne faut pas mener jusqu'au bout le parallélisme entre produits microbiens antibiotiques et agents antitumoraux. Le mécanisme de l'action antitumorale des produits microbiens est encore mal connu. L'espoir reste grand, mais nécessite, pour sa confirmation, bien des recherches encore.

L'E 39, décidément l'un des mieux étudiés, par voie générale, ou locale, intratumorale, inhibe la croissance des cellules néoplasiques, qui apparaissent atrophiées, puis détruites, sans que le tissu de soutien, conjonctif, de ces cellules, soit altéré.

En somme, les corps produisant des dérivés benzéniques au niveau des cellules tumorales ont des effets métaboliques et morphologiques. Le second groupe des chimiothérapies anticancéreuses est représenté par les antimétabolites. Les composés quinoniques enfin agissent sur le système enzymatique et entravent la croissance tumorale.

Les hormones enfin ont été ajoutées à ces cytostatiques, cytolytiques et antimétabolites, car elles sont capables d'agir à la fois sur la cancérogénèse et sur le pouvoir de défense de l'organisme contre les processus néoplasiques, en inhibant la première et en renforçant le second.

Ces diverses thérapeutiques sont souvent associées : emploi simultané ou successif de deux substances chimiques, traitement chimiothérapique associé à l'ablation d'une glande endocrine, association enfin de chimiothérapie et de radiothérapie. Que l'action des produits utilisés parte d'hypothèses pathogéniques différentes, l'action reste l'inhibition des mitoses, par des voies différentes, et les effets obtenus par la triéthylène mélamine, les antifoliques, la mercaptopurine, la colchicine, les stéroïdes à dose élevée, semblent superposables. Les lésions anatomiques restent d'abord latentes, se limitent à certaines zones, moelle osseuse, glandes de Lieberkühn, puis des signes cliniques surviennent, par atteinte des muqueuses digestives, diarrhée, stomatite. Le blocage des mitoses inhibe les réactions des glandes endocrines au stress ou à l'incitation hypophysaire.

BROCK pense que la chimiothérapie anticancéreuse reste peu satisfaisante parce que la marge de sécurité des produits utilisés est faible et c'est pourquoi il juge plus intéressant d'introduire dans l'organisme des corps susceptibles d'y être rendus actifs, surtout au niveau même de la tumeur ou de ses métastases. On obtient ainsi une tolérance bien meilleure.

BROCK a cité comme exemple de ce type d'action le diphosphate sodique de diéthyl-

dioxystilbène au contact des phosphatases acides prostatiques. D'autres substances sont également susceptibles de libérer leur fraction active en utilisant le mécanisme enzymatique des cellules tumorales. De même, ERCOLI a utilisé de nouveaux dérivés des hormones stéroïdes, et en particulier l'éther benzyl alcool du phénylpropionate de testostérone. Chimiothérapie directe, hormonothérapie, traitements adjuvants diminuant l'inflammation péritumorale, ont été judicieusement associés par RAVINA et PESTEL. La chimiothérapie directe est réalisée par les actinomycines C et D, le N-désacétyl-thiocolchicine, ou R 261, le 5-amino-7-hydroxytriazolopyrimide ou Azan, l'E 39 enfin. L'hormonothérapie a été réalisée par l'emploi d'un oestrogène de synthèse, le chlorotrianisène ou TACE, bien toléré même à forte dose. Mais l'effet risque de s'épuiser au bout de quelques mois. L'action désinfiltrante péritumorale et parfois antalgique est demandée à la phénylbutazone, à la Delta-cortisone, au cytochrome C en perfusion.

Fait à noter enfin, que l'on avait d'abord constaté en chimiothérapie antibiotique, il peut se développer progressivement une résistance des cellules cancéreuses au traitement cytolytique. La radiothérapie, les substances radiomimétiques provoquent des mutations cellulaires qu'accroissent l'instabilité génétique et la rapidité de croissance des cellules tumorales. Ce fait exagère encore les possibilités d'augmentation du nombre des cellules résistantes (BOYLAND). C'est pourquoi il faut s'adresser aux substances chimiques qui provoquent le moins de mutations possibles, ce que l'on réalise avec les traitements combinés. Il faut cependant savoir que deux médications administrées

ensemble peuvent aboutir soit à une potentialisation de leurs effets, soit au contraire à un antagonisme. BOYLAND constate que le CB 1348, ou acide chloréthylaminophénylbutinique, diminue l'action du myleran sur les globules sanguins, et la toxicité de ce corps. Les deux produits agissent, le premier sur la leucémie lymphoïde, le second sur la leucémie myéloïde, mais sans doute pas par un mécanisme identique, puisqu'ils sont antagonistes, tout en appartenant au même groupe.

Antimétabolites et hormones ne semblent pas non plus agir par le même mécanisme que les corps provenant de l'apparition des dérivés benzéniques au niveau des cellules tumorales. En associant, par conséquent, la 6-mercaptopurine et le myleran, on pourra sans doute ralentir le développement d'une résistance.

On voit toute la complexité des corps à effet antitumoral, la diversité des mécanismes en jeu et les difficultés qu'il peut y avoir à choisir le produit cytolytique approprié, à l'associer à un autre corps qui en potentialise l'action sans en renforcer la toxicité...

- IV -

APPLICATIONS CLINIQUES

-:-

Un certain nombre de malades porteurs de tumeurs malignes et aussi parfois de métastases ont été soumis à diverses chimiothérapies cytolytiques. Quels en ont été les résultats ?

Essais thérapeutiques avec les actinomycines C et D. RAVINA dit avoir traité plus de 150 malades par les deux actinomycines, dont les résultats sont comparables. Dans un petit nombre de cas traités, des maladies de Hodgkin, des leucémies, des lymphosarcomes, ont connu une interruption prolongée de l'évolution de la maladie. L'actinomycine a été employée à faible dose, comme tout cytostatique, dose qui s'est diluée considérablement dans les humeurs, ce qui fait que le produit n'a atteint qu'en très faible quantité la lésion tumorale. Les actinomycines ont pu déterminer de l'irritation des muqueuses digestives, avec stomatite, anorexie, nausées, douleurs abdominales, diarrhée, parfois encore des alopecies transitoires plus ou moins étendues. On a rarement signalé des accidents sanguins, ceux-ci étant bien plus fréquents avec les moutardes azotées. Pour RAVINA, les actinomycines sont parmi les cytostatiques particulièrement maniables.

RAVINA a cité entre autres un cas de cancer testiculaire avec métastases pulmonaires, chez qui l'administration de 7.000 μ

d'actinomycine C a fait régresser partiellement ces métastases. L'actinomycine a provoqué des accidents purpuriques cédant au traitement anti-hémorragique. Six semaines plus tard, le processus reprenait son évolution tandis que s'installait un nouveau syndrome hémorragique fébrile entraînant la mort.

Sur huit autres malades traités, quatre ont connu une longue survie avec rémission du processus tumoral ou hodgkinien. Des métastases pleuropulmonaires d'un cancer du sein ont connu une rétrocession persistant trois mois, avec disparition de l'image radiologique de granulie cancéreuse. Des rétrocessions ont été également obtenues dans des cancers de l'oesophage, dans des récidives du cancer utérin. Des effets heureux ont été obtenus, toujours temporairement certes, après ablation incomplète ou récidive de tumeur cérébrale. On peut dire que sur 80 cas bien suivis, 24 ont présenté une amélioration minime ou accusée, avec survie très prolongée, le processus malin demeurant latent ou d'évolution ralentie.

Les actinomycines sont administrées à la dose quotidienne de 200 mcg, à la dose totale de 5.000-8.000 mcg par cure. Le cytotatique est administré en perfusion intra-veineuse. Les accidents d'intolérance seront prévenus par la suspension de la cure dès leur apparition, l'emploi de doses modérées, et avant la mise en oeuvre du traitement, la suppression des foyers infectieux, en particulier dentaires. L'actinomycine réalise une véritable radiothérapie intra-veineuse (HACKMANN). On doit refaire de temps à autre des cures de consolidation et de prévention. L'injection locale de 100-400 mcg d'actinomycine peut influencer favorablement les épanchements cancéreux pleuraux ou ascitiques.

Avec le E 39, les résultats sont assez variables. LINKE a traité avec succès trois lymphosarcomes généralisés, 20 leucémies lymphoïdes et 13 leucémies myéloïdes chroniques. Mais POMPEN a perdu une malade atteinte de leucémie myéloïde chronique traitée avec résultats par le E 39, mais emportée six mois plus tard par une hémorragie cérébrale.

Des cures de 700 à 800 mg en injections intra-veineuses à la dose quotidienne de 10 mg, augmentée par la suite, et même des doses globales atteignant 2 et 3 g, ont été utilisées par RAVINA et PESTEL chez 100 malades, 99 sarcomes ou épithéliomas et une leucémie myéloïde. On compte 57 échecs complets, concernant la leucémie et 56 tumeurs malignes de localisations viscérales diverses, avec métastases hépatiques, épiploïques ou péritonéales. Mais il y eut 37 améliorations, d'importance et de durée variables. Sept fois, l'amélioration a été très prononcée, précoce, dès le début d'un traitement à doses faibles, avec disparition complète ou quasi-complète des signes fonctionnels, physiques, ou généraux. Mais les améliorations n'ont persisté que quelques semaines, parfois quelques mois.

Dans 19 autres cas, les améliorations ont été moins marquées, mais encore très nettes, prolongeant certainement la vie des malades, dont deux sont encore vivants avec une évolution tumorale arrêtée ou ralentie. Dans onze cas enfin, les améliorations, encore incontestables, n'ont été que partielles et brèves. Dans certains cas, on a pu pratiquer des injections locales au niveau des métastases ; de petits cancers à leur début ont grandement bénéficié du traitement par E 39. Mais, même en présence d'une nette améliora-

tion, la survie peut être extrêmement brève.

Pour RAVINA, l'emploi du E 39 est limité par des inconvénients multiples, altérations de l'endoveine, avec sclérose et escarres, manifestations d'intolérance commandant l'arrêt du traitement, anorexie, nausées et vomissements lorsqu'on utilise la voie buccale ; enfin dépression de la myélopoièse avec leucopénie importante, thrombocytopénie plus rare, anémie parfois.

PESTEL, sur 72 cas de cancers divers traités par E 39, constate que la plupart des évolutions, estimées d'après la vitesse de sédimentation, le taux et la répartition des albumines sanguines, le poids du corps, ont atteint le stade stationnaire, alors qu'il s'agissait de tumeurs inopérables, de métastases étendues, d'épanchements néoplasiques.

A ces résultats encourageants, il faut opposer ceux de GILBERT-DREYFUS et ZARA sur 30 cas de néoplasmes divers. Des incidents locaux minimes, mais des incidents hémato-séreux sérieux ont été notés. En dehors de quatre décès très rapides, on a observé 13 échecs complets, 9 bénéfices transitoires, 5 locaux, 4 fonctionnels ; quatre améliorations franches mais deux fois suivies de rechutes, et deux guérisons apparentes dont l'une se maintenait huit mois après la fin du traitement. Les auteurs considèrent qu'il s'agit d'un traitement pénible et décevant, ne donnant que des résultats transitoires, nullement inoffensif, en particulier en ce qui concerne la thrombopénie. Les métastases pulmonaires et osseuses, certains cancers de la peau, représentent les indications optimales. Les cancers digestifs et laryngés représentent régulièrement des échecs, bien que le

succès le plus décisif ait ici concerné un cancer des voies biliaires. Mais il faut savoir que cette localisation connaît parfois une évolution très lente avec guérison apparente (CATTAN).

Les effets de la thiophosphoramide, ou Thio-Tepa, semblent très variables et surtout très temporaires. Chez un même malade et dans le même temps, certaines lésions disparaissent, alors que d'autres continuent à évoluer.

La triéthylène-mélatamine ou T.E.M. agit plus rapidement que les autres cytostatiques et permet, s'il y a des phénomènes de compression, immédiatement menaçants, de soulager le malade. Mais elle possède un effet leucopéniant particulièrement accusé, des chutes leucocytaires, des agranulocytoses irréversibles. Les auteurs français hésitent actuellement à utiliser ce produit dont les auteurs américains se montrent satisfaits.

Le R 261 ou N-désacéthylthio-colchicine paraît agir favorablement sur diverses tumeurs et hémopathies malignes. RAVINA a traité 20 cas de tumeurs malignes de localisations diverses par l'injection intraveineuse lente d'un soluté renfermant 20 mg de R 261 par 5 cm³, et par des applications locales de pommade à 2,5 pour 1.000. L'évolution tumorale a été parfois influencée et a paru se ralentir, alors que dans la plupart des cas l'effet a été nul ou très transitoire. Dans l'ensemble, les résultats sont toujours partiels et peu fréquents. Localement, les applications de pommades peuvent faire disparaître certaines tumeurs cutanées, mais parfois le traitement entraîne l'apparition d'ulcérations superficielles, mais étendues et torpides.

Citons encore les résultats obtenus avec la 8-azaguanidine sodium 5-amino-7-hydroxy-triazolopyrimidine ou Azan : résultats assez médiocres, la cure devant souvent être abandonnée par suite des douleurs locales aux points des injections intra-musculaires, car la solution est à un pH très élevé. Parfois cependant une rétrocession assez nette des phénomènes fonctionnels et généraux a été obtenue, sans que le volume de la tumeur traitée soit modifié.

Une indication très intéressante paraît actuellement être la prévention des métastases lors d'une intervention d'exérèse sur une tumeur maligne. CRUZ pense sur le plan expérimental qu'à l'intervention, les cellules cancéreuses forment fréquemment des emboli veineux, ou se greffent à la suture, et cet auteur a réussi à limiter ces disséminations néoplasiques par un traitement systématique par les moutardes azotées. Il a passé alors au plan clinique, et traité 20 malades opérés pour cancer du sein, du côlon, du rectum, de l'estomac, avec risques de métastatisation veineuse ou lymphatique. La dose injectée a été de 6,5 mg par jour au plus, calculée à raison de 0,1 mg/kg.

Pour DOMAGK, le temps n'est sans doute pas éloigné où toute intervention pour cancer se fera sous chimiothérapie préventive, comme on pratique une chimiothérapie anti-infectieuse systématique lorsqu'on opère une lésion infectieuse. DENK donne systématiquement à ses opérés cancéreux un cytolytique, E 39 ou DG 428. Le traitement se fait un ou deux jours de suite avant l'intervention, mais on envisage des traitements préventifs prolongés une ou deux semaines. La voie d'administration n'est pas non plus décidée, et l'on hésite entre voie buccale et perfusion veineuse.

Nous n'en sommes donc qu'au début d'une thérapeutique qui, cependant, apparaît, dans ses principes et dans ses premiers résultats, inconstants, limités, mais réels, comme susceptible de progresser. Des obstacles subsistent, qui s'opposent à la réalisation d'une chimiothérapie anticancéreuse pleinement efficace. Mais ces obstacles sont connus, et il est possible qu'ils soient abattus les uns après les autres. Il s'agit surtout de tolérance locale et générale aux cytostatiques utilisés. Pourquoi ne pas conclure alors avec DOMAGK que :

"Il n'est plus chimérique de croire que la chimiothérapie peut s'attaquer efficacement aux processus tumoraux après avoir pratiquement vaincu les maladies à protozoaires, la syphilis, les infections aiguës et la tuberculose..."

CONCLUSIONS

-:-

I.- Un chapitre nouveau s' est ouvert en cancérologie, puisque, ces dernières années, à la chirurgie d'exérèse, à la radiothérapie destructrice, se sont adjoints des moyens purement médicamenteux.

II.- De très nombreuses substances se sont montrées cytostatiques et même cytolytiques ; du point de vue de leur mécanisme d'action, on distingue les anti-mitotiques, les antimétabolites. Les principales substances expérimentées ont été surtout les actinomycines C et D, le thio-colciran ou R 261, l'azan, le T.E.M., et surtout l'E 39. Aux cytostatiques on associe parfois l'hormonothérapie, stéroïdes sexuels, cortisone et dérivés. L'association de deux cytolytiques peut retarder l'apparition des faits de résistance au niveau des cellules néoplasiques.

III.- Il est bien évident que les essais cliniques réalisés jusqu'ici ne sont pas assez nombreux, pas assez longtemps suivis, et surtout effectués avec des substances encore très toxiques, pour que l'on puisse espérer des guérisons définitives. Mais, dans une certaine proportion des cas, des résultats partiels, plus ou moins transitoires, ont été atteints. Et s'il est toujours difficile de faire la part de la thérapeutique dans des affections malignes qui connaissent des rémissions spontanées,

il faut actuellement, sans crier encore victoire, conserver cependant un très net espoir de voir les méthodes actuelles s'améliorer, surmonter les obstacles surtout liés à la forte toxicité des substances utilisées. La poursuite des efforts actuels se justifie pleinement, les principes théoriques et les premiers faits d'observation indiquant des possibilités nouvelles ; le traitement médical de la maladie cancéreuse est indiqué dans près de 75 % des cas, puisque chirurgie et radiothérapie n'assurent guère que 25 % de succès.

-:-

Vu :

Le Président :
signé : A. LEMAIRE

Vu :

Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

--:

J. BERNARD, F. BACLESSE, J.S. BOURDIN,
J. COURTIAL, D. DENOIX, A. ENNUYER, G. MATHE,
A. NETTER, F. SIGUIER

Traitement du cancer. La chimio-
thérapie des cancers.

Confrontation Thérapeutique Hôpital
Necker 6 mars 1957

J.J. BIESELE

Mitotic poisons and the cancer problem
Elsevier éd. 1958 8°

E.P. CRUZ, G.O. MACDONALD, W.H. COLE

Prophylactic treatment of cancer ;
the use of chemotherapeutic agents
to prevent tumor metastasis
Surgery XL pages 291-296 août 1956

G. DOMAGK

Histologische Veränderungen an
experimentellen und menschlichen
Tumoren nach Darreichung von Zytosta-
tika

Deut.Med.Woch. LXXXI pages 801-806
25 mai 1956

G. DOMAGK

Die Entwicklung der Chemotherapie in
den letzten 25 Jahren und Ausblick
in die Zukunft

Munch.Med.Woch. C pages 16-23
Janv. 1958

DUSTIN, ELSON, TRUHAUT

Médicaments cytolytiques et cyto-
statiques

Vème Congrès Intern. Thérap. Utrecht

4 juin 1957

GILBERT-DREYFUS, M. ZARA, J. SEBAOUN

Trente cas de cancer traités par
le E 39

Bull. Mén. Soc. Méd. Hôp. Paris 15 nov.

1957

M. PESTEL

Le E 39, nouvelle substance anti-
tumorale du groupe éthylène-imine-
quinone

Presse Méd. LXIV pages 1474-1475

8 sept. 1956

A. RAVINA

La défense naturelle de l'organisme
humain contre le cancer. Recherches
expérimentales récentes

Presse Méd. LXV page 1341 27 juill.

1957

A. RAVINA, M. PESTEL

Médications cytostatiques et tumeurs
malignes. Résultats cliniques d'une
expérimentation poursuivie depuis
plus de quatre ans

Presse Méd. LXVI pages 313-314 22 fév.

1958

Médications cytostatiques et tumeurs
malignes. Action de la triéthylène-
mélamine, du diéthylène-dipropyloxy-
benzoquinone et de la thiophosphorami-
de

Presse Méd. LXVI pages 371-374

1er mars 1958

A. RAVINA, M. PESTEL

Orientation nouvelle de la chimio-
thérapie

Presse Méd. LXVI pages 1111-1112

21 juin 1958

A. RAVINA

Chimiothérapie des tumeurs malignes

Traité de Médecine Tome XVIII 1958

E. SCHNEIDER

Die Chemotherapie der Krebskrankheit
und ihre operativen Folgerungen

8° 93 pp. Stuttgart 1956 Enke éd.

H.J. WOLF, N. GERLICH

Die klinische Anwendung von Ethylen-
iminoquinonen bei Tumorkranken

Deut.Med.Woch. LXXXI pages 806-811

25 mai 1956

Chimiothérapie du cancer

IVème Congrès Soc.Italienne de Chimio-
thérapie Rome, octobre 1956

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	13
II.- Etude chimique	18
III.- Mode d'action	24
IV.- Applications cliniques	34
V.- Conclusions	41
VI.- Bibliographie	43

-:-

S E R M E N T

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères, si j'y manque !

--:-

